Lane Medical Library 1893

Ueber die

desinficirende Wirkung der drei isomeren Chlorphenole,

ihre Salicylsäureester und ihr Verhalten im Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät der

Kais. Universität zu Jurjew

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Grigory Karpow,

Sanitätsarzt im Kreise Zarskoje-Selo.

Ordentliche Opponenten:

Dr. **A. Luntz.** — Prof. Dr. **R. Thoma.** — Prof. Dr. **R. Kobert.**

Ревель, 1893.

Типографія «Ревельскаго Наблюдателя».

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго Университета.

Референтъ: Профессоръ Дръ Р. Кобертъ.

Юрьевъ,
19 Мая 1893 г.

Деканъ: С. Васильевъ

Meiner Mutter

und

DEM ANDENKEN MEINES VATERS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154018_0076

Beim Scheiden von der alma mater Dorpatensis sage ich allen meinen hochverehrten Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen tiefempfundenen Dank.

Insbesondere fühle ich mich Herrn Professor M. v. Nencki und dessen Assistenten Frau Dr. N. Sieber und Herrn Dr. S. Dzierzgowski für die mir in liebenswürdiger Weise geleistete Unterstützung bei dieser Arbeit im hohen Grade verpflichtet und sage ihnen hiermit meinen herzlichen Dank.

Dem Kaiserlichen Institute für experimentelle Medicin, in dessen chemischem Laboratorium meine Arbeit entstand, sage ich ebenfalls meinen aufrichtigen Dank.

Unter den zahlreichen zur Desinfection und Antiseptik angewendeten organischen Verbindungen haben wir keine, die in Bezug auf ihre antiseptische und desinficirende Kraft den unorganischen Körpern und namentlich den Quecksilbersalzen gleichwerthig wären. Phenol, Metakresol, Salicylsäure und so weiter wirken bedeutend schwächer als Sublimat, Chlorkalk, Chlor- oder Bromdämpfe. Leider ist die Giftigkeit, resp. die zerstörende Wirkung dieser Körper auf lebendige Organismen und Gegenstände des alltäglichen Gebrauchs eine derartige, dass ihre Anwendung in der Desinfectionspraxis nur eine beschränkte sein kann. Das Bedürfniss nach sicher und stärker desinficirenden organischen Substanzen macht sich immer mehr fühlbar. Die Ergebnisse der im Nachfolgenden zu beschreibenden Versuche zeigen, wie ich glaube, dass die Reihe der besser und sicherer wirkenden, als die bisherigen organischen Desinficientia, noch lange nicht abgeschlossen ist.

Vor etwa 12 Jahren hat im „Journal für practische Chemie“ C. O. Cech[1]) die Mittheilung veröffentlicht, dass das Gemisch der drei isomeren Chlorphenole und des Trichlorphenols, wie es bei directem Chloriren des Phenols erhalten wird, viel stärker antiseptisch ist als das Phenol. In demselben Jahre machte Dianin[2]) die Mittheilung, dass beim Zusammenbringen der Lösungen von Phenol und Chlorkalk sofort eine Reaction beginnt, wobei hauptsächlich Trichlorphenol, daneben in geringen Mengen Di- und Mono-Chlorphenole entstehen. Nach den Beobachtungen Dianin's wirkt Trichlorphenol viel stärker fäulnisswidrig als das Phenol, deshalb empfiehlt er für die Praxis das Gemisch von Phenol und Chlorkalk, da die Lösungen der beiden Substanzen zusammen weit besser desinficirend wirken, als die einer jeden für sich allein. — Die Beobachtungen der beiden russischen Chemiker wurden bis jetzt nicht beachtet, hauptsächlich wohl deshalb, weil sie sich nicht auf rein isolirte Körper bezogen und die Darstellungskosten der reinen Chlorphenole zu hoch waren. Andererseits hatte in den letzten Jahren auf die Empfehlung von Koch hin das Sublimat eine Zeitlang in der Desinfection und Antiseptik fast die Alleinherrschaft.

[1]) C. O. Cech. Ueber die desinficirende Wirkung der Chlorphenole. J. f. pr. Ch. Bd. 22, S. 345.

[2]) Dianin. Ber. d. d. Chem. Ges. Bd. 13, S. 240.

Gegenwärtig wird das Ortho- und Para-Chlorphenol in der chemischen Fabrik von Dr. v. Heyden's Nachfolger in Radebeul bei Dresden im Grossen zu verhältnissmässig billigen Preisen dargestellt. Es war daher von Interesse, die rein isolirten Chlorphenole bezüglich ihrer antiseptischen und desinficirenden Eigenschaften einer genaueren Untersuchung zu unterwerfen.

Auf Vorschlag von Herrn Professor Nencki habe ich diesbezügliche Versuche mit den drei isomeren Chlorphenolen gemacht und erlaube mir die erhaltenen Resultate mitzutheilen.

I.

Chlorphenole.

Die drei isomeren Chlorphenole von der Formel $C_6H_4Cl(OH)$ sind, was die Darstellungsmethode und die physikalischen Eigenschaften anbetrifft, ganz von einander verschieden: während die ortho- und para-Verbindung, wie oben erwähnt, durch einfaches Chloriren der Phenole erhalten werden, ist die Darstellung der meta-Verbindung sehr umständlich und kostspielig. Das von mir verwendete meta-Chlorphenol wurde aus meta-Amidophenol nach der Sandmeyer'schen Reaction durch Einwirkung von Kaliumnitrit und Kupferchlorür rein dargestellt.

Was zunächst die physikalischen Eigenschaften der drei isomeren Chlorphenole betrifft, so ist das ortho-Chlorphenol bei Zimmertemperatur ein eigenthümlich phenolähnlich riechendes Oel, das in einem Kältegemisch erstarrt und bei + 7 schmilzt. Sp. Gew. = 1,223,

Siedep. = 175—176°. Mit Alcohol, Aether, Glycerin, Fetten und ätherischen Oelen ist es in jedem Verhältniss mischbar; in Wasser ist es nur wenig löslich. Die Lösungen werden durch Eisenchlorid blauviolett gefärbt. Eine wässerige Lösung giebt mit Bromwasser einen feinkrystallinischen, in Wasser völlig unlöslichen Niederschlag von ortho-Chlordibromphenol, wie aus folgender Bestimmung hervorgeht: 0,300 gr. dieser über H_2SO_4 getrockneten Verbindung gaben nach der Carius'schen Methode 0,5454 gr. AgCl + AgBr oder Cl + Br = 68,40 %; die Formel $C_6H_2Br_2Cl$ (OH) verlangt Cl + Br = 68,23 %. Der Schmelzpunkt des ortho-Chlordibromphenols liegt bei 73° C.

155 gr. einer bei 20° C. gesättigten o.-Chlorphenollösung gaben beim Zusatz von Brom 8,912 gr. o.-Chlordibromphenol, was 3,997 gr. o.-Chlorphenol entspricht, oder 100 gr. Lösung enthalten, 2,58 gr. o.-Chlorphenol.

Das para-Chlorphenol ist bei gewöhnlicher Temperatur fest und krystallinisch. Die Krystalle schmelzen bei 37° C., der Siedepunkt liegt bei 217° C Sp. Gew. = 1,306 bei 20,5° C. Geruch phenolartig und anhaftend; in Alcohol und Aether sind sie leicht, in Wasser wenig löslich. Gegen Eisenchlorid und Bromwasser verhalten sie sich wie die ortho-Verbindung. Das krystallinische para-Chlordibromphenol schmilzt bei 89.5° C. und ergab bei der Analyse 68,23 % Cl + Br; die Formel $C_6H_2Br_2Cl$ (OH) verlangt 68,23 % Cl + Br.

23 gr. einer bei 20 ° C. gesättigten Lösung gaben mit Br 1,0164 gr. $C_6H_2Br_3Cl$ (OH). was 0.455 gr. para-Chlorphenol entspricht. oder 100 gr. der Lösung enthalten 1,98 gr. C_6H_4Cl (OH).

Das meta-Chlorphenol ist krystallinisch; Schmpkt. = 28,5 ° C., Siedepunkt 214 ° C.; es wird ähnlich wie das ortho- und para-Chlorphenol durch Eisenchlorid blauviolett gefärbt und durch Brom gefällt. Das di-Bromderivat schmilzt bei 101 ° C. und ergab bei der Analyse 68,10 % Cl + Br; die Formel $C_6H_2Br_2Cl$ (OH) verlangt 68,23 % Cl + Br.

25 gr. einer bei 20° C. gesättigten Lösung des meta-Chlorphenols gaben 1,50 gr. des Bromproductes, was 0,669 gr. meta-Chlorphenol entspricht; demnach enthält eine bei 20° C. gesättigte Lösung 2.67 gr. meta-Chlorphenol.

Wie durch Phenol wird das Eiweiss auch durch die Chlorphenole, coagulirt, jedoch nicht vollständig. Blutserum, Eiereiweiss und Milch werden bei Gegenwart von Alcalien durch Zusatz von Chlorphenolen nur getrübt unter geringer Ausscheidung von Flocken, die sich im Ueberschuss auflösen; auch durch Kochen mit Chlorphenolen bekommt man keine Fällung; sobald man aber Spuren von Essigsäure zusetzt, so fällt das Eiweiss flockig aus. —

Die antiseptische Wirkung der ortho- und para-Chlorphenole.

Um die antiseptische Wirkung dieser Körper kennen zu lernen, wurde folgende Versuchsreihe angestellt: es wurden 8 Proben mit je 10 gr. fein zerhacktem Fleisch 20 cm.³ Wasser und folgenden Mengen des o. resp. p. — Chlorphenols hergestellt:

I. 0.03 o = resp. p — Chlph. auf 10 gr. Fleisch u. 20 cm.³ Wasser.
II. 0.05 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
III. 0.1 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
IV. 0.15 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
V. 0.2 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
VI. 0.4 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
VII. 0.6 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
VIII. 0.8 „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

Die Proben wurden in kleine Kölbchen gegossen und diese in Thermostaten gebracht.

Die Proben wurden täglich auf Geruch geprüft und davon microscopische Präparate angefertigt.

Auf Grund der gemachten Beobachtungen erwies sich folgendes: die Probe I. hatte erst nach 12 Tagen einen üblen Geruch, die Probe II. nach 16 und die Probe III. roch erst nach 25 Tagen schwach faulig, während die übrigen Proben im Laufe von 2 Monaten keine Spur von Fäulniss zeigten. Auch die microscopische Untersuchung und Ueberimpfung bestätigten diese Beobachtungen.

Die desinficirende Kraft der Chlorphenole.

Um die desinficirende Kraft der drei isomeren Chlorphenole zu bestimmen, wurde sporenhaltiges Milzbrandmaterial benutzt. Dabei verfuhren wir ganz ebenso wie es C. Fränkel[1]) in seiner Arbeit: „Die desinficirenden Eigenschaften der Kresole, ein Beitrag zur Desinfectionsfrage", beschreibt.

Wir bereiteten wässerige Lösungen der Chlorphenole und zwar 2 = 1 = und $^1/_2$-procentige und brachten die an Fäden angetrockneten Milzbrandsporen in diese Lösungen hinein. Nach Entfernung derselben, nach Ablauf bestimmter Zeiträume, aus den Lösungen, wurden sie sorgfältig mit destillirtem Wasser und zwar jeder Faden für sich in einem Gläschen abgespült, nachher in Nährbouillon übertragen und das Wachsthum oder eventuell das Ausbleiben desselben bei Brüttemperatur abgewartet.

Nun muss bemerkt werden, dass auch das berücksichtigt wurde, worauf schon E. v. Esmarch aufmerksam gemacht hatte, nämlich die wechselnde Widerstandskraft der Milzbrandsporen. Zur Controle benutzten wir eine 5-procentige Carbollösung, und wir können sagen, dass diese Lösung im Laufe von 20 Tagen unsere Milzbrandsporen sicher nicht vernichtet; in wie

[1]) C. Fränkel. Zeitschrift f. Hygiene 1889, Bd. VI. S. 521.

viel Zeit eine 5-procentige Carbollösung es wohl im Stande ist, das wurde von uns nicht bestimmt. Demnach würden die von uns benutzten Milzbrandsporen nach der Classification von Fränkel jedenfalls als „hoch widerständig“ anzusehen sein.

Täglich je nach 24 Stunden wurden diese Proben nachgesehen und diejenigen, welche ein üppiges Wachsthum zeigten, wurden entfernt, während diejenigen, welche ein Ausbleiben oder ein schwaches Wachsthum zeigten, noch weiter im Thermostaten stehen gelassen, da es mehrmals beobachtet wurde, dass nach 24 Stunden kein Wachsthum, während nach 2, 3, 4 oder 5 mal 24 Stunden wohl ein Wachsthum eintrat.

Nur diejenigen Milzbrandsporen, welche nach Ablauf von 6—8 Tagen kein Wachsthum zeigten, wurden als vollständig abgetödtet betrachtet.

Nach mehrmals wiederholten Versuchen kamen wir zu den Resultaten, wie es die Tabelle I zeigt, welcher ich vergleichshalber die für das Metakresol in 5 % Lösung für das Sublimat in 1 % Lösung, und für Arg. nitric. in 1 % Lösung hinzufüge. S. Tabelle II und III (nach den Beobachtungen von C. Fränkel).

Aus Tabelle I geht hervor, dass die Chlorphenole viel stärker desinficirend wirken als Phenol und zwar ist die para-Verbindung die am stärksten wirkende, dann kommt die meta- und schliesslich die ortho-Verbindung.

Aus dem Vergleiche mit den Kresolen, dem Subli-

mat und Arg. nitr. sehen wir, dass die Chlorphenole viel stärker desinficirend wirken als die ersten, den letzteren beiden aber in dieser Wirkung nachsteht.

Es geht aus meinen Versuchen hervor, dass a priori die desinficirende Wirkung von isomeren Verbindungen sich nicht bestimmen lässt. Ein lehrreiches Beispiel hierfür liefern die drei nächsten Substitutionsproducte des Phenols, denn

1) wird im Phenol ein H durch CO_2H ersetzt, so ist von den isomeren Oxybenzoesäuren die Orthosäure d. h. die Salicylsäure die am stärksten antiseptisch und desinficirend wirkende;

2) wird ein H des Phenols durch Methyl ersetzt, so ist die meta-Verbindung d. h. das meta-Kresol, wie die Versuche von C. Fränkel zeigen, die am stärksten wirkende;

3) schliesslich geht aus meinen Versuchen hervor, dass beim Substituiren eines Wasserstoffs des Phenols durch Chlor es die Parastellung ist, welche am stärksten von allen drei isomeren Chlorphenolen und überhaupt unter allen bis jetzt bekannten aromatischen Verbindungen antiseptisch und desinficirend wirkt.

Wir müssen also annehmen, dass die bakterientödtende Wirkung verschiedener Mittel ein Resultat von sehr verschiedenen uns zum Theil unbekannten Factoren ist.

Nachdem sich gezeigt hat, dass durch Substitution

eines H des Phenols durch Chlor wir so ausgezeichnete Antiseptica und Desinficientia bekommen haben, so ist es wünschenswerth, die Jod- und Bromphenole, die Di- und Tri-Chlorphenole nach der Richtung hin zu untersuchen. Es ist ferner möglich, dass die Sulfosäuren der halogensubstituirten Phenole ebenfalls in der Antiseptik von Werth sein werden. Die hierauf bezüglichen Versuche werden im hiesigen Laboratorium fortgesetzt.

II.

Das Verhalten des ortho- und para-Chlorphenols im Organismus.

Da das meta-Chlorphenol wegen seiner hohen Darstellungskosten und schwächeren desinficirenden Wirkung als das para-Chlorphenol keine Aussicht auf practische Verwendung haben kann, so habe ich meine Versuche bezüglich des Verhaltens im Organismus und der toxischen Dosis auf das ortho- und para-Chlorphenol beschränkt.

Um die toxische Dosis der Chlorphenole festzustellen, wurden folgende Versuche angestellt.

Versuch I.

Ein Kaninchen 1430 gr. schwer bekommt subcutan 1,5 ccm einer Lösung von 10 ccm Glycerin, 10 ccm Wasser und 2,5 gr. o.-Chlorphenol, also 0,18 gr. o.-Chlorphenol; keine toxischen Erscheinungen.

Dasselbe Kaninchen bekommt 11 Uhr Morgens

subcutan 2,5 ccm derselben Lösung, also 0,3 gr. o.-Chlorphenol; keine Tempereturveränderung, keine toxischen Erscheinungen.

Das Kaninchen bekommt 3 Uhr Nachmittags wieder 4,0 ccm der Lösung, also 0,5 gr. o.-Chlorphenol; wieder ein negatives Resultat.

Der nach diesen Dosen gelassene Harn wird schnell an der Luft schwarz, wobei die Färbung von den obersten Schichten beginnt.

Versuch II.

Kaninchen 1410 gr. schwer, erhält subcutan 12 ccm einer 10% o.-Chlorphenol-Lösung in Aqua und Glycerin, also 1,2 o.-Chlorphenol. Um 2 Uhr T° 38,0° C.

Um 2 Uhr 25 Min T° 38°, 4 C.
„ 2 „ 45 „ T° 38, 8 C.
„ 3 „ 20 „ T° 38, 4 C.
„ 4 „ — „ T° 38, 3 C.

Das Kaninchen zeigt keine toxischen Erscheinungen 0,844 gr. o.-Chlorphenol pro Kilo wirken also nicht tödtend.

Versuch III.

Kaninchen 1105 gr. schwer, bekommt subcutan ebenfalls 12 ccm einer 10% o.-Chlorphenol-Lösung in Glycerin und Wasser, also 1,2 o.-Chlorphenol. Temperatur vor der Injection 39,0° C. Nach 15 Min. bekommt das Kaninchen klonische Krämpfe, unter welchen es nach 1½ Stunden stirbt.

15 Min. nach der Injection T⁰ 39,⁰3 C.

35 „ „ „ „ T⁰ 39,⁰7 C.

Die toxische Dosis von o.-Chlorphenol für Kaninchen ist also 1,08 gr. pro Kilo.

Aehnliche Versuche mit para-Chlorphenol haben fast dieselben Resultate ergeben: der Tod tritt unter denselben Erscheinungen ein, nur ist die toxische Dosis desselben für das Kaninchen etwas kleiner, als die des o.-Chlorphenols und zwar 0,95 gr. pro Kilo.

Die Form der Ausscheidung der Chlorphenole durch den Harn.

a) O.-Chlorphenol.

Versuch IV.

Ein Hund Gewicht 17,7 Kilo.

Die Untersuchung des normalen Harns ergiebt Folgendes: Reaction sauer, Sp. Gewicht 1,048, kein Eiweiss; Spuren von Phenol.

Die H_2SO_4-Bestimmung*) ergiebt Folgendes: In 100 ccm Harn

Gepaarte $BaSO_4$ = 0,0316 od. H_2SO_4 = 0,0133

Gesammt $BaSO_4$ = 1.231 „ „ = 0,5177

freie „ = 0,5044

Das Verhältniss 0,5044:0,0133 = 38:1.

*) Die H_2SO_4-bestimmungen wurden nach Salkowsky ausgeführt.

Dieser Hund bekommt am 4. I subcutan 5 Spritzen à 4.1 ccm von einer 2%-igen wässerigen ortho-Chlorphenollösung od. 0,41 gr. o.-Chlorphenol.

Der Harn nach 24 Stunden: Reaction sauer, Sp. Gewicht 1,044. kein Eiweiss; giebt mit Eisenchlorid eine deutliche Reaction (roth-violette Färbung), während normaliter der Harn mit Eisenchlorid keine Reaction gab.

In 100 ccm Harn:

Gesammt: $BaSO_4$ = 1,3415 od H_2SO_4 = 0,5642
Gepaart: „ 0,126 „ „ = 0,0529
freie „ = 0,5113

Das Verhältniss 0,5113:0,0529 = 9,6:1.

5. I. Derselbe Hund bekommt wieder subcutan 0,41 gr. o.-Chlorphenol.

Während dieser Zeit bleibt die Ernährung dieselbe.

Der Harn nach 24 Stunden: Reaction sauer, Sp. Gew. 1,040; kein Eiweiss; beim Stehen an der Luft wird er dunkel, von den obersten Schichten beginnend, ganz wie ein Phenolharn.

In 100 ccm Harn:

Gesammt: $BaSO_4$ = 1,01 od H_2SO_4 = 0,4248
Gebund.: $BaSO_4$ = 0,201 „ „ = 0,0845
freie „ = 0,3403

Das Verhältniss 0,3403:0,0845 = 4,02:1.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das o.-Chlorphenol im Harne gebunden an H_2SO_4 als Aetherschwefelsäure und vielleicht auch gepaart mit Glycuron-

säure zu 84,7% (s. unten) ausgeschieden wird: wenigstens beobachtete Külz[1]) Linksdrehung des Harns nach Fütterung der Hunde mit Chlorphenol. Es ist möglich, dass ähnlich wie das Phenol im Organismus zu Hydrochinon und Brenzcatechin, auch die Chlorphenole zu den entsprechenden Dioxyverbindungen oxydirt werden; dafür spricht das Dunkelwerden der Chlorphenolharne, ähnlich wie der Carbolharn an der Luft.

Der Harn wurde mit acid. hydrochlor. versetzt und destillirt. Das Destillat wurde mit Brom versetzt, wobei reichliche Fällung eintrat. Der Niederschlag wird gesammelt und über H_2SO_4 bis zum constanten Gewichte getrocknet: wir bekamen einen krystallinischen Körper, der bei 73° C. schmilzt, also dem ortho-Chlordibromphenole entspricht.

Vom 5-ten bis zum 17/I bekam der Hund täglich subcutan 0,5 gr. o-Chlorphenol, dabei fühlte er sich recht wohl.

Am 10/I wurde eine Portion des von diesem Hunde gelassenen Harns im offenen Gefässe an der Luft stehen gelassen, dabei nahm der Harn, wie gesagt, eine dunkle Farbe an, zeigte aber sogar nach einem Monate keinen Fäulnissgeruch.

Versuch V.

Um die Resorptionsfähigkeit des Chlorphenols zu bestimmen, erhält ein Hund subcutan 1,0 o.-Chlor-

[1]) Külz: Pflüger's Archiv f. Physiol. Bd. 30.

phenol. Der Harn wurde so lange gesammelt, bis er keine Reaction mehr mit Ferr. sesquichlor. gab; dann wurde er mit Acid. hydrochlor. destillirt und das Destillat mit Brom gefällt. Der so erhaltene Niederschlag wurde gesammelt und über H_2SO_4 bis zum constanten Gewichte getrocknet; der Niederschlag wog 1,89 gr. d. h. 84,7 % vom o.-Chlorphenole werden resorbirt.

Die Versuche über die Resorbirbarkeit des p. Chlorphenols ergaben ähnliche Resultate.

b) Para-Chlorphenol.

Versuch VI.

Ein Hund Gewicht 9270 gr. Der normale Harn: Reaction schwach sauer; Sp. Gew. 1,002; giebt mit Eisenchlorid keine Reaction; die H_2SO_4-bestimmung ergiebt: gesammt $H_2SO_4 = 0{,}016$; von gebundener H_2SO_4 sind nur Spuren vorhanden.

Dieser Hund bekommt am 14., 15. und 16. I. à 0,5 gr. p.-Chlorphenol täglich, also im Ganzen 1,5 gr.

Die Untersuchung des Harns nach dieser Dosis ergiebt: Reaction sauer; kein Eiweiss; giebt mit Ferr. sesquichlor. eine deutliche Reaction (roth-violette Färbung); wird an der Luft dunkel und fault nicht.

H_2SO_4-bestimmung in 100 CC. Harns

Gesammt $BaSo_4 = 0{,}195$ od $H_2SO_4 = 0{,}0820$
Gebund $BaSO_4 = 0{,}108$ „ $= 0{,}0454$
freie „ $= 0{,}0366$

Das Verhältniss 0,0366 : 0,0454 = 0,8 : 1.

Das para-Chlorphenol wird also ebenfalls als Aetherschwefelsäure ausgeschieden.

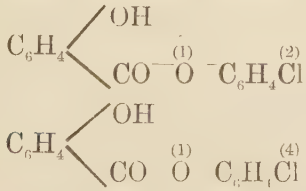
Der Harn wird mit acid. hydrochlor. versetzt und destillirt; der aus dem Destillate mit Brom erhaltene Niederschlag wurde über H_2SO_4 bis zum constanten Gewichte getrocknet; er bestand aus feinen Krystallen, die bei 89°, 5 C. schmelzen, also dem para-Chlordibromphenole entsprechen.

III.

Salicylsaures ortho- und para-Chlorphenol oder ortho- und para-Chlorsalol.

Bei der ausgezeichneten antiseptischen und desinficirenden Wirkung der Chlorphenole lag es nahe auch dieselben mit der Salicylsäure zu gechlorten Salolen zu combiniren, wie es bei den Phenolen geschieht. Auf Wunsch von Prof. M. v. Nencki wurden in der chem. Fabrik von Dr. F. von Heyden in Radebeul bei Dresden diese Salole dargestellt und uns zu physiologischen Versuchen überlassen.

Die beiden isomeren Chlorsalole von der Formel:



sind weisse krystallinische Körper. Die ortho-Verbindung ist etwas feiner als die para-Verbindung, ballt

sich ziemlich stark und hat einen angenehmen Geruch, während die para-Verbindung äusserlich dem Salol ähnlich, geruch- und geschmacklos ist.

Beide Verbindungen sind in Wasser unlöslich, geben damit erwärmt keine Reaction mit Eisenchlorid; lösen sich leicht in Alcohol und Aether und färben sich in diesen Lösungen mit Eisenchlorid rothviolett; durch Kochen mit Alcalien werden sie in ihre Componenten: Salicylsäure und o- resp. p-Chlorphenol zerlegt.

Das ortho-Chlorsalol schmilzt bei 53° C., die para-Verbindung bei 71° C.

Die antiseptische Wirkung der Chlorsalole.

Um die Chlorsalole auf ihre antiseptische Wirkung zu prüfen, wurde folgender Versuch angestellt: es wurden 4 Proben à 10 gr. feingehackten Fleisches mit je 20 gr. Wasser und verschiedenen Mengen des o- und p-Chlorsalols hergestellt und zwar in folgendem Verhältniss:

I. 0,1 gr. o - resp. p. = Chlorsalol 10 gr. Fleisch u. 20 gr. aq.
II. 0.3 gr. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
III. 0.5 gr. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „
IV. 1.0 gr. „ „ „ „ „ „ „ „ „ „ „

Zur Controlle wurden eben solche Proben mit Salol angefertigt und alle diese Proben bei Brüttemperatur stehen gelassen.

Nach je 24 Stunden wurden alle Proben auf ihren Geruch und mikroskopisch geprüft.

Nach 24 Stunden: kein Fäulnissgeruch, die Proben mit ortho-Chlorsalol rochen sehr intensiv nach o-Chlorphenol; die übrigen Proben waren ganz geruchlos.

Die Proben mit para-Chlorsalol zeigten erst nach 3 Tagen einen deutlichen Geruch nach para-Chlorphenol; das ist vielleicht dadurch zu erklären, dass der Schmelzpunct der p-Chlorsalols viel höher (71° C.) liegt, als der der ortho-Verbindung (53° C.)

Am 4. Tage ergiebt die mikroskopische Untersuchung in Probe I. (0,1 gr.) mit Salol vereinzelte Bacterien, und am 5. Tage einen deutlichen Fäulnissgeruch; während dieser Zeit trat in allen übrigen Proben keine Fäulniss ein.

Nach 11-tägigem Stehen bei Brüttemperatur blieb in allen Proben die Fäulniss aus.

Am 12. Tage wurden in Probe II. und am 15. Tage in Probe III. mit Salol und zu gleicher Zeit in Probe I. mit o- und para-Chlorsalol vereinzelte Bacterien beobachtet, die Menge derselben war selbst nach 5-wöchentlichem Stehen, wo der Versuch unterbrochen wurde, nicht grösser geworden.

Die Proben II., III. und IV. mit o- und para-Chlorsalol und die Probe IV. mit Salol blieben während dieser Zeit vollständig bacterienfrei und waren geruchlos.

Aus diesem Versuche geht deutlich hervor, dass die Chlorsalole bedeutend stärker antiseptisch wirken als das Salol und dass die antiseptische Wirkung der-

selben nicht den Chlorsalolen selbst, sondern vielmehr deren Spaltungsproducten — Chlorphenol und Salicylsäure — zukommt, wie es auch bei den Salolen beobachtet worden ist.

Das Verhalten der Chlorsalole im Organismus.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass das Salol nicht allein durch den pankreatischen Saft, sondern auch durch verschiedene thierische Gewebe in seine Componenten gespalten wird. Es war deshalb à priori denkbar, dass auch die Salicylsäureester der Chlorphenole dasselbe Schicksal im Organismus haben werden. Die nächstfolgenden Versuche haben diese Voraussetzung bestätigt.

Versuche mit o.-Chlorsalol. Die mit o-Chlorsalol an Hunden und an mir selber angestellten Versuche haben folgendes Resultat ergeben:

Ein Hund 12,4 Kilo schwer. Die Untersuchung des normalen Hundeharnes zeigt, dass er sauer reagirt, kein Eiweiss enthält und keine Reaction mit Eisenchlorid giebt. Das Verhältniss der freien H_2SO_4 zu der gebundenen ist 18 : 1.

Am 28 und 29 I bekam dieser Hund Morgens und Abends je 1,5 gr. o.-Chlorsalol, also im Ganzen 6,0 gr.

Der nach diesen Dosen gelassene Harn war stark sauer, enthielt kein Eiweiss und gab mit Ferr. sesqui-

chlor. eine intensive violette Färbung, was natürlich für Salicylsäureanwesenheit spricht. Es muss bemerkt werden, dass die Chlorphenole dieselbe Reaction, jedoch nur in alcoholischer Lösung mit Eisenchlorid geben.

Ein Theil des Harns wurde mit Salzsäure angesäuert und der Destillation unterworfen; das Destillat mit Brom versetzt giebt einen reichlichen Niederschlag, welcher gesammelt und über H_2SO_4 getrocknet sich als ein fein krystallinischer Körper erwiesen hat. Der Schmelzpunct dieses Körpers lag bei 73° C., was für ortho Chordibromphenol oder für o.-Chlorphenolanwesenheit im Harne spricht:

Ausserdem ergab die H_2SO_4-Bestimmung Folgendes: in 100 ccm Harn:

Gesammt H_2SO_4 = 0,181
gebund. „ = 0,0758
freie „ = 0,1052

Das Verhältniss 0,1052 : 0,0758 = 1,38 : 1.

Aus diesem geht hervor, dass, bei der Darreichung von o.-Chlorsalol, dasselbe im Organismus in o.-Chlorphenol zerlegt wird; das letzte erscheint im Harn als Aetherschwefelsäure.

Die Chlorphenol-Anwesenheit im Harne wird noch dadurch bestätigt, dass derselbe beim Stehen an der Luft eine dunkle Farbe bekommt von den obersten Schichten beginnend.

An dieser Stelle will ich noch hinzufügen, dass

der Harn nach Darreichung von Chlorsalolen nicht fault und sogar nach zweimonatlichem Stehen an der Luft keinen üblen Geruch zeigt.

Um die Salicylsäure-Anwesenheit im Harne nachzuweisen, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen: derselbe Hund bekam im Laufe einiger Tage à 3,0—4,0 gr. o-Chlorsalol; der gesammelte Harn wurde auf dem Wasserbade bis fast zur Trockne verdunstet. Der Rückstand ein wenig mit Salzsäure angesäuert, mit Aether extrahirt und d. Aether abdestillirt. Der Aetherrückstand wurde mit Soda neutralisirt, und wieder mit Aether extrahirt, hierauf die ätherische Schicht von der wässrigen getrennt und die letztere auf dem Wasserbade bis zur Verjagung allen Aethers eingedampft. Die jetzt erhaltene alkalische Lösung filtrirt und mit Salzsäure versetzt, gab feine Krystalle, die mehrmals aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle umkrystallisirt wurden. Wir bekamen feine weisse Krystalle, die wenig in kaltem Wasser löslich sind, mit Eisenchlorid eine violette Färbung geben, N-frei sind und deren Schmelzpunkt bei 157° C. liegt; die erhaltene Substanz war also Salicylsäure. Damit hätten wir bewiesen, dass nach Verabreichung von o-Chlorsalol auch der zweite Bestandtheil desselben, die Salicylsäure, frei im Harne auftritt.

Derselbe Hund bekam vom 30 I bis zum 5 II täglich à 4,0 gr. und von 6/II bis zum 12/II täglich à 6,0 gramm ohne jeglichen Schaden für seine Gesund-

heit, weshalb ich, um eine annähernde Vorstellung über die Dosirung des o-Chlorsalols beim Menschen zu haben, am 15/II Morgens und Abends je 3,0 gr. o.-Chlorsalol nahm; keine toxischen Erscheinungen; der nach diesen Dosen gelassene Harn zeigt folgendes:

Das Verhältniss der freien H_2SO_4 zu der gebundenen war dann = 2,74 : 1, während normaliter das Verhältniss 9,66 : 1 war; er färbte sich mit Fe_2Cl_6 violett, was auf die gleiche Spaltung des o-Chlorsalols auch im menschlichen Organismus hinweist.

Fütterungsversuche mit p-Chlorsalol an Hunden angestellt, zum Zwecke der Untersuchung desselben haben die gleichen Resultate ergeben, so dass ich dieselben nicht genauer beschreiben werde, da sie vollständig identisch mit den Versuchen mit o-Chlorsalol sind.

Wir können also sagen; die Chlorsalole werden im thierischen Organismus in ihre Componenten, das heisst Salicylsäure und ortho- resp. para-Chlorphenol zerlegt und durch den Harn ausgeschieden.

Ueber die Verwerthung der Chlorphenole und der Chlorsalole in der Therapie werden Versuche auf dem Nencki'schen Laboratorium im Institute für experimentelle Medicin durchgeführt und in kurzer Zeit in einer besonderen Arbeit veröffentlicht werden.

Kaiserliches Institut für experimentelle
Medicin, chemisches Laboratorium.
Mai 1893 St.-Petersburg.

Thesen.

1. Es ist in Anbetracht der ausgezeichneten Wirkung der Salols bei Cystitis anzunehmen, dass die Chlorsalole diese Wirkung in noch verstärktem Maasse besitzen.
2. Die gefüllte Harnblase ist oft in der Nachgeburtsperiode die einzige Ursache einer profusen Uterusblutung.
3. Das Erbrechen bei älteren Frauen muss immer den Verdacht auf Wanderniere lenken.
4. Bei der Aufnahme in die mittleren Lehranstalten sollte man nicht nur ein Impfzeugniss, sondern auch ein Zeugniss über die Augenuntersuchung verlangen.
5. Favus, Herpes tonsurans und Eczem werden sehr oft in Barbierstuben acquirirt.
6. Bakteriologie sollte auf allen medicinischen Facultäten obligatorisch sein.